

CAS No. 770-35-4 (major isomer - Secondary Alcohol)

4169-04-4 (minor isomer - Primary Alcohol)

41593-38-3 (commercial mixed isomer product)

Chemical Name : Propylene Glycol Phenyl Ether (PPh)

#### Human Health

プロピレングリコール・フェニルエーテル (PPh) は、経口投与の後、速く吸収されて、体に分布し、代謝されて、排出される。排泄の主なルートは、尿と便を通してである。代謝物の種類は、親エーテル抱合体、プロピレングリコールの加水分解物、アルコール (フェノール) 抱合体を加水分解したものであった。

プロピレングリコール・フェニルエーテルは、経口と吸入ルートにおいて低い急性毒性を示す。ラットの経口 LD50 は、2000mg/kg (10 の被検者による 1 つの死は、テストされるこの最も高い服用で起こった) を上回る;そして、ラットの 4 時間の吸入 LC50 は、5400mg を超える/m<sup>3</sup> (死亡はない) であった。PPh は目をひどく刺激したが、ウサギの皮膚には非刺激性であった、そしてドレーズの判定基準によって評価される。ビューラー方法によってモルモットで試験されるとき、PPh は皮膚感作を生じなかった。

4 から 26 週まで期間に変動している反復投与試験で、高い曝露レベルでも副作用はほとんど見づからなかった、そして、起こった影響はマイルドで自然であった。ある一つの試験は、PPh は 0、100、1000 または 5000ppm (0、11.3、113 または 478mg/kg の d の用量に相当する) (これは、また、以下に記す 2 世代生殖毒性試験であった) の濃度で、26 週の飲水投与でラット (25/sex/group) の 2 つの世代に施された。効果は、体重減少と対応する摂餌量の減少および水消費量の減少として現れた最も高い曝露濃度だけで見られた。臨床徴候は曝露の課程の間では明白でなかった、そして、はなはだしい組織病理学的な障害は解剖で見られなかった。この飲水試験での NOAEL はラットで 1000ppm (体重あたり 113mg/kg) であった、そして、LOAEL は 5000ppm (一日あたり 478mg/kg) であった。そして、これらは体重変化に基づく。もう一つの反復投与試験では、今度は経皮曝露経路によって、ウサギ (5/sex/group) は 4 週 (19 の全体の塗布) のうち、5 日/週、PPh の毎日の塗布を受けた。血小板数の軽度上昇が、高い用量のオスへの投与において統計的に有意であることがわかった。

メスの血小板数は、どんな服用レベルでも不変だった。他のいかなるパラメータも、塗布の際、皮膚

局所の肥厚以外の影響を受けなかった。オスにおける血小板数の増加は、いかなる血液学的なまたは臨床化学 (または他のもの) パラメータもこの発見を補強しなかった、偽性であると思われた。このように、ウサギの経皮曝露経路による PPh に関する全体的な毒性の NOAEL は、1000mg/kg/day の最も高い用量で試験された。

2 世代生殖毒性試験では、飲水中で 0、100、1000 または 5000ppm の PPh を経口で投与された上記 (ラット 25 組/世代) について検討し、副作用は受胎率 (生殖行動) の上で、または、親世代の生殖組織に見られなかった。子において、減少した相対的な脾臓重量と同様に減少した子重量および増加した相対的脳重量、および性成熟の発達遅延は、高用量 (しかし、かつて F1 世代の生殖のパラメータに対する効果なしで、彼らは性的成熟に達していた) で見つかった。

発生毒性の試験では、PPh は 0、60、180 または 540mg/kg/day の用量で、器官形成間にわたって、妊娠したウサギ (1 グループ 15 羽) に対する強制飼養によって毎日管理された。母動物で、PPh の高用量は、減少した摂餌量、減少した体重と全身衰弱を生じた。母動物における毒性は、より低い用量レベルでは見られなかった。胎児において、全体の軟組織変化の率の統計学上の増加は、中間と高用量グループで中隔の心臓瑕疵として見つけられた。これが低い発生率 (各々のグループに 1)、ウサギのこの系統における変化の一般的自然発生と統計的有意差が対照群 (2.2%の胎児の発生率と 7.1%の同腹仔は、研究所のヒストリカルコントロールにおいてそれぞれ 7.7%と 30.2%) で非日常的な低用量だけのために与えられたため、偶然の一致によると思われるかもしれない。骨格のバリエーション (主に 13 本目の肋骨の増加 || 他の骨格のバリエーションと結合される) に関して、統計学上の増加は、高用量グループで見つけられた。その骨格のバリエーションの増加は、この発生率 (およそ 10%) がのヒストリカルコントロール水準を上回ったので、関係がある処置と考えられた。母の毒性に関する NOAEL は 180mg/kg であった、そして、LOAEL は 540mg/kg であった。そして、体重の減少と臨床徴候に基づいた。胎児毒性に関する

る NOAEL は、180mg/kg/day であった、そして、LOAEL は、第 13 の肋骨芽の増加の発生率に基づく 540mg/kg/day であった。PPh は、メスで毒性を生じる高用量で、発達中のウサギ胎児に毒性を示す。

PPh はエームズ・サルモネラ分析評価において陰性で、そのうえ、ヒトリンパ球で *in vitro* における染色体異常試験において陰性だった。*in vivo* のマウス骨髄小核テストでは、マウスは 0、500、1000 または 2000mg/kg/day の 2 つの連続的な一日量を投与された。高用量投与動物では、小核のわずかに増加した出現率であり、それは最初の測定において統計的有意差に達していたが、2 回目には達していな

かった（傾向が明白だったが）。著者は低体温においてこの知見を見つけたものから、高用量動物だけに起こり、そして、低体温からの 2 次効果として小核の増加を生じることを、他の化学物質で示された。*in vitro* のネガティブな結果と生理ストレスによるかもしれない非常に高い用量の *in vivo* の不確かな結果により、プロピレングリコール・フェニルエーテルが環境でたぶん遭遇される用量で生殖毒性危険をもたらさないことを示すと結論することは合理的なようである。PPh は、発癌性に関するテストは実施されていない。

**CAS No.1322-98-1 Decylbenzene sulfonic acid, sodium salt**  
**25155-30-0 Dodecylbenzene sulfonic acid, sodium salt**  
**26248-24-8 Tridecylbenzene sulfonic acid, sodium salt**  
**27636-75-5 Undecylbenzene sulfonic acid, sodium salt**  
**68081-81-2 C10-16 Monoalkylbenzene sulfonic acid, sodium salt**  
**68411-30-3 C10-13 Alkylbenzene sulfonic acid, sodium salt**  
**69669-44-9 C10-14 Alkyl derive benzene sulfonic acid, sodium salt**  
**85117-50-6 C10-14 Monoalkylbenzene sulfonic acid, sodium salt**  
**90194-45-9 C10-13 Alkyl derive benzene sulfonic acid, sodium salt**  
**127184-52-5 4-C10-13-sec Alkyl derive. Benzene sulfonic acid**

#### **Category Name : Linear Alkylbenzene Sulfonate (LAS)**

##### Human Health:

ほ乳類の毒性に関する十分なデータが存在する。利用可能なデータは、LAS がわずかな急性毒性を示すことを示す。ラットに関する経口 LD50 値は、1,080 から 1,980mg/kg・体重まで変動する。マウスの経口 LD50 値は、オスとメスそれぞれ 2,160 と 2,250mg/kg・体重である。ラット経皮 LD50 値は、2,000mg/kg・体重を超えるものであった。全ての研究が一緒に考慮されるとき、LAS の経口と経皮の急性毒性データは一般に低い危険性を示す。

死亡率が 310mg/m<sup>3</sup> (MMAD= 2.5 ミクロン) の呼吸可能な粒子濃度で起こることから、急性の吸入毒性データは、LAS がやや有毒なことを示す。

2005 年 4 月 19-20 日の SIAM 20、US/ICCA、この文書は完全に複製されるだけかもしれない。この文書の結論と勧告（そして、理論）は、相互に支えとなることを目的として、理解され、一緒に解釈されなければならない。

ウサギの一連の試験では、LAS は低濃度 (0.5-2.5%) で皮膚または目を刺激せず、5%でやや刺激し、より高い（およそ 50%）濃度で、より激しく刺激した。

洗浄を含んだ試験に、眼刺激性の影響は 30 秒の曝露

の後、洗浄により減少し、4 秒の曝露の後、洗浄で軽微だった。35%の LAS 溶液を使った低い用量眼試験 (LVET) に、ウサギは 35 日目まで十分に可逆的な適度な刺激を経験した。

(LAS の最大濃度が消費製品の 25 パーセントと商品の通常 30 パーセント未満である点に注意しなさい。)。231 名の製造従業員における事件の偶発性の眼曝露と 284 名の消費者における事件は製造の間の曝露の影響を確かめた、そして、LAS を含んでいる製品の使用、および他の表面活性剤は適度で、一時的で、可逆的である。

ラット、マウスとサルによる 15 の反復投与試験は経口と経皮ルートを通して LAS に曝され、LOAELs は 115 から 750mg/kg・bw/day まで変動した。対応する NOAELs は、40 から 250mg/kg・bw/day まで変動した。影響は普通は、体重増加の抑制、下痢、相対的な肝臓重量の増加、酵素や血清生化学パラメータの違い、腎臓の管状上皮の軽度の退化と離脱を含んでいることがわかる。

4 つの適切にデザインされた *in vitro* の細菌（サルモネラ）による変異原性試験で、LAS は S9 の代謝活性のある、あるいはなしで、変異原性を示さない。

LAS は、*in vitro* の細胞形質転換測定で増加した細胞形質転換を生じることの証拠を示さなかった。*in vivo* 試験で、マウスが経口投与量の 800mg/kg・bw/day または混餌投与量の 1170mg/kg・bw/day まで、どちらの投与量でも染色体異常の有意差は見られなかった。

マウスの小核試験で、LAS は染色体異常誘発作用に関する影響を誘導しなかった。450mg/kg・bw/day までの混餌投与量を与えられるラットは、染色体異常で有意差を示さなかった。あわせて、これらのデータは、LAS が遺伝毒性を持たないことを支持する。ラットで 4 つの発癌性試験でテストされる最も高い用量は、300mg/kg・bw/day であった。最も詳細に記録された研究では、ラットは 2 年の混餌投与において 250mg の LAS/kg・体重/日で管理された。この研究の結果は、発癌効果の著しいか、あるいは組織病理学的な証拠を示さなかった。腫瘍形成の証拠は、発癌性試験のいずれでも認められなかった。試験の質と焦点が明確な評価を妨げるのに対して、遺伝毒性学と齧歯目のバイオアッセイ試験の結果をあわせて、LAS は遺伝毒性がなく、齧歯目の発癌物質ではない強い証拠を支持する。

同様に、生殖のまたは受胎率影響の証拠は、ラットが 3~4 世代を越えて混餌投与された 3 つの利用可能な生殖毒性試験のいずれでも認められなかった。

CAS No. 16090-02-1, 56776-30-8

Chemical Name : Disodium 4,4'-bis[4-anilino-6-morpholino-1,3,5-triazin-2-yl]amino]stilbene-2,2'-disulfonate

#### Human Health

経口暴露の後、ラットは 48 時間以内に便でほとんど完全に FWA-1 を排泄した。測定可能な SIAM 21 がなかった。2005 年 10 月 18-20 日、DE/ICCA、この文書は完全に複写されるだけかもしれない。この文書の結論と勧告（そして、理論）は、相互に支えとなることを目的として、理解され、一緒に解釈されなければならない。FWA-1 の皮膚透過性は、ラットに清浄液で適用されるとき話題となる。エタノール中に 0.43mg/ml 加えられるとき、およそ 0.01 μg/cm<sup>2</sup> は 2 日以内にラット皮膚を透過した。

ラットの急性の経口 LD50 は、5000mg/kg・体重を超えるものであった。臨床徴候は不特定で、鎮静、呼吸困難、乱れた毛皮、体位の湾曲を含んでいた。ラットの急性の経皮 LD50 は、2000mg/kg・体重を超えるものであった。全体的な毒性は、経皮暴露の後、認められなかった。信頼できる試験は、FWA-1 の急

これらの生殖試験から NOELs は 70 から 350mg/kg・bw/day まで変動した。そして、それはテストされる最も高い用量であった。17 の発生毒性試験における、影響（例えば初期の死または奇形）と同腹仔の喪失は、母動物の毒性量だけで最もしばしば認められ、皮膚または消化管での LAS の刺激性の影響と関係していた。一腹仔数の減少のないこと、同腹仔母数の変化がないこと、奇形でないまたは骨格の異常の有意差は、ラットの 780mg/kg・bw/day までの経口投与量で、そして、マウスの 500mg/kg・bw/day とウサギの 90mg/kg・bw/day の経皮用量で認められなかった。

関係書類に含まれる試験の全ては、限界による全て以外の、信頼できると思われる。結果は互いと一致している、そして、これらのデータが証拠の重さ近似において使われる。これらの考慮すべき問題に基づいて、哺乳類の毒性試験の全てから得られた最も低い LOEL の下で、最も高い NOEL 値は、最も適切である。したがって、NOEL は 85mg/kg・bw/day である。この値は、ラット飲水投与（9 ヶ月の反復投与毒性試験）から来る。最低の LOEL（115mg/kg/day）は、盲腸の重量増加と尿細管の軽微な退縮を伴った。

性の吸入毒性では入手できなかった。

FWA-1 は、ウサギで皮膚と目に対してわずかに刺激性だった。この化学物質は動物試験において皮膚感作物質でなく、ヒトの繰り返しパッチテストで発作を起こさない。

実質関連の影響は、ラットでの総合的な 28 日間経口投与試験における 825mg/kg・bw/day（No-Observed-Adverse-Effect-Level : NOEL）の最も高い投与量までの検討において見られなかった。NOEL は複合 2 年間慢性毒性/発癌性給餌試験での 1000ppm（オス動物の 51mg/kg・bw/day、メス動物の 78mg/kg・bw/day に一致）における、腎臓重量の増加に基づいている。組織病理学的な腎臓変化がない場合、そして、血液学的あるいは生化学的変化を伴うことがない場合、腎臓重量に対する影響は、毒性ではなく、処置に関連していると考えられる。したがって、10000 ppm（それぞれ、オス、メスの 524

と 791mg/kg・bw/day と一致する) は、2年の研究における NOAEL として確定することができる。

FWA-1 は、代謝活性化のある・なしで、いくつかの細菌による試験 (エームス試験) で、突然変異誘発性でなかった。この化学物質は、V79 チャイニーズハムスター細胞で構造的染色体異常を誘発しなかった。FWA-1 は、小核の増加はマウス骨髄小核測定で誘発されなかった。

FWA-1 のマウスの放射線照射を受けた皮膚への経皮投与 (1年、最高 30  $\mu$ l、0.01%で3回/週)、およびラットへの慢性経口投与 (24 カ月、オスの最高 10000 ppm = 524mg/kg・bw/day、メスの 791mg/kg・bw/day) のそれぞれで発癌効果の徴候は見られなかった。

いかなる有効な試験結果がない場合、FWA-1 (構造的に非常に類似した化合物 (蛍光光沢剤 C. I. 220) による最新のガイドライン試験からの結果) による生殖、または発生毒性試験は、発生的試験の試行からの結果が FWA-1 の遊離酸による検討と同じくらい、生殖と発生毒性を評価するのに用いられた。

蛍光光沢剤 C. I. 220 で、2世代試験における親動物の毒性に関する NOAEL は、300mg/kg・bw/day であった。1000mg/kg・bw/day (テストされる最も高い用量) で腎臓重量の増加が認められた;同じ試験で親動物の生殖行動に関する NOAEL は 1000mg/kg・bw/day で確かめられた;子の成長と発生の NOAEL もやはり 1000mg/kg・bw/day であった。発生毒性は、ウサギ明らかにされた NOAELs の蛍光光沢剤 C. I. 220 で、各々、100mg/kg・bw/day (LOAEL (母動物での発生毒性): 400mg/kg・bw/day (メスで臨床徴候と消化管出血に基づく) と胎児重量の減少) で、検討する。ラットで実行された類似した試験において、母動物と発生毒性の NOELs は、1000mg/kg・bw/day (テストされる最も高い用量) であった。ウサギやラットでの試行経口胎児期発生毒性試験は、FWA-1 の Free の酸性型で、両方の種に関する 1000mg/kg・bw/day (テストされる最も高い用量) の母動物と発生試験の NOAELs で実施された。入手できるデータに基づいて、生殖あるいは発生毒性を誘導する FWA-1 の可能性は、多分非常に低いだろうと結論することができる。

CAS No. 1300-72-7, 827-21-4  
12068-03-0

Xylenesulfonic acid, sodium salt

Toluenesulfonic acid, sodium salt

26447-10-9

Xylenesulfonic acid, ammonium salt

28348-53-0, 32073-22-6

Cumenesulfonic acid, sodium salt

37475-88-0

Cumenesulfonic acid, ammonium salt

28088-63-3

Xylenesulfonic acid calcium salt

30346-73-7

Xylenesulfonic acid, potassium salt

16106-44-8

Toluenesulfonic acid, potassium salt

The 6 compounds in bold are sponsored HPV chemicals; the remaining 4 compounds are supporting/supported chemicals in the category.

#### Human Health

毒性学的試験は、可溶化剤カテゴリーの多くの物質と行われた。全ての SIDS endpoints に関するデータは、入手できて、これらの化合物に関する比較的低い毒性を示す。

可溶化剤カテゴリーに関する吸収、分布、代謝と排泄の試験は、確認されなかった。しかし、分子量 (水溶性とオクタノール-水系分配係数) と入手できる毒性試験のような生理化学的性質に基づいて、経皮塗布の後の吸収が制限されるのに対して、有意な吸収が経口投与の後で起こると結論することができる。

可溶化剤カテゴリー全体で、毒性結果は、トルエン、キシレンとクメン・スルホナートとこれらの塩類全体で合致している。

1044mg の a. i. /kg bw (カルシウム・キシレン・スルホナート) から 6500mg の a. i. /kg bw (ナトリウム・キシレン・スルホナート) の範囲のラットの急性経口 LD50、ウサギの経皮 LD50 は、624mg の a. i. /kg bw (カルシウム・キシレン・スルホナート) を超えている、そして、ラットの吸入 LC50 は、557mg/L を超えて (557g/m<sup>3</sup> ナトリウム・トルエン・スルホナート)、ウサギでは、6.41mg/L (6.41g/m<sup>3</sup> アンモニウム・キシレン・スルホナート) を超えている。吸入試験は二次的資料からである。急性経口毒性試験で認められる臨床徴候は、活動性の低下、衰弱、全身衰弱、唾液分泌亢進、下痢、下垂症と肛門性器染色を含んでいた。これらの同じ試験で報告される死亡動物の剖検調査結果は、軽微な肺炎、胃

腸の炎症と出血、穏やかな肝臓変化、肝臓、腎臓、副腎、消化管のうっ血、そして胃粘膜の赤みであった。所見は、生き残った動物で、副腎腺の軽微で軽いうっ血の報告で通常の限度の範囲内であった。急性の経皮曝露で認められる臨床徴候は、紅斑に更に落屑を含んだ。剖検で報告される調査結果は、処置した皮膚の局所性のあるいは多病巣性の赤い変色と落屑であった。

一連のウサギの皮膚と眼刺激性試験は、可溶化剤カテゴリーの物質で報告されている。ナトリウム・キシレン・スルホナートは、皮膚刺激物質でない。カルシウム・キシレン・スルホナートとナトリウム・クメン・スルホナートは皮膚刺激物質ではなく、両方で生じた眼刺激性は軽微であり、可逆的であるというわけではない。皮膚感作の徴候が、入手できる動物 (GLP ビューラー試験) に基づく可溶化剤カテゴリーには存在しない。感作に関する信頼できるヒトデータは入手できない。

ラットまたはマウスで行われた 13 の経口と経皮の反復投与毒性試験 (亜慢性で慢性的な) は、2005 年 10 月 18-20 日、SIAM 21、AUS/ICCA、この文書は完全に複製されるだけかもしれない。この文書の結論と勧告 (そして、理論) は、相互に支えとなることを目的として、理解され、一緒に解釈されなければならない。可溶化剤カテゴリーについて、試験期間は 17 日から最高 2 年で変動した、そして、放射線の照射線量は 6 から 2000mg a. i./kg の bw/day まで変動した。そして、経口ルートによる 1.1 から最高 4092mg の a. i./kg bw/day ナトリウム・キシレン・スルホナートから bw/day ナトリウム・キシレン・スルホナートまで変動した。有意な全身性の毒性は、経皮試験のいずれでも認められなかった。局所作用は、6 つの経皮試験のうちの 1 つで報告された。その試験では、LOAEL はナトリウム・キシレン・スルホナートの 1300mg の a. i./kg bw/day であった、そして、副作用オスとメスのマウスの塗布面の表皮性の過形成症であった。対応する NOAEL は、440mg の a. i./kg bw/day であった。同じ試験で、高用量のオスの平均の体重増加は、対照群のそれよりかなり大きかった (105%)。

この変化は、著者 (米国立予防衛生研究所) によって生物学上有意であると考えられなかった。

8 つの経口反復投与試験のうちの 1 つでは、ナトリウム・キシレン・スルホナートに 90 日間暴露したラットの相対的な脾臓重量の 17% (統計学的に有意の) の減少が報告されている。副作用は、オスでは報告されなかった。この試験に関する LOAEL は 4092mg の a. i./kg bw/day であった、そして、NOAEL は 763mg の a. i./kg bw/day であった。オスラットの体重増加の 12% (統計学的に有意の) の減少は、

159mg a. i./kg bw/day の投与量のナトリウム・クメン・スルホナートで、古い (1968) 91 日の経口試験で報告された。影響は、オスラットでは認められなかった。試験報告では、メスでの体重増加の減少がこの種と年齢の動物における確定された範囲の中にあり、したがって、著者によって副作用とは考えられなかったとしていた。体重増加の減少は、他のどの影響とも関係していなかった。ナトリウム・キシレン・スルホナートに曝されたラットとマウスによる 2 つの最近 (1980) のもので、適切に報告された 90 日間の試験は、かなりの高用量での体重増加の抑制を報告しなかった、従って、ナトリウム・クメン・スルホナート試験の影響は疑わしいと思われる。哺乳類の毒性試験からの全身性の毒性に関する最も適当な NOAEL は、したがって、メスラットで相対的な脾臓重量の減少に基づく 763mg の a. i./kg bw/day であると判定された。

可溶化剤カテゴリーは、いろいろな *in vivo* の測定で、突然変異誘発性の可能性について評価された。特に、カルシウム・キシレン・スルホナートとナトリウム・クメン・スルホナートによるマウスの小核遺伝子の測定、カルシウム・キシレン・スルホナート、スルホナートとナトリウム・キシレンスルホナートによるマウス・リンパ腫によるエームス測定、ナトリウム・キシレン・スルホナートによる姉妹染色分体交換と染色体異常測定。陽性結果は、*in vitro*、*in vivo* 試験のいずれでも得られなかった。このように、入手できるデータは、可溶化剤カテゴリーの化学物質には遺伝毒性の可能性がないことを示す。

慢性毒性/発癌性データが、2 年間の経皮曝露されたラットとマウスの両方で可溶化剤カテゴリーにおいて存在する。発がん性の証拠が、これらの経皮曝露試験における可溶化剤カテゴリーに存在しなかった。可溶化剤の限られた経皮吸収がある点に注意される。

生殖毒性試験は、可溶化剤カテゴリーにおいて報告されていない。しかし、ナトリウム・クメン・スルホナートでの 91 日間ラット経口給餌投与試験、ナトリウム・キシレン・スルホナートでの 90 日間給餌投与試験、ナトリウム・キシレン・スルホナートでの 90 日間あるいは 2 年間の経皮試験は、性器官、例えば、前立腺、精巣、卵巣の検査を含んでいた。これらの化学物質が生殖器官に対する有害作用を持つことを示唆するための、反復投与試験からの証拠はない。

カルシウム・キシレン・スルホナートは、ラットにおいて発生毒性を生じる可能性について評価された。カルシウム・キシレン・スルホナート (31% の a. i.) は、妊娠の 6~15 日目に、水での投与で 0、150、1500 または 3000mg/kg・体重で、メスラット (1 用

量あたり 30 匹) に、胃管による強制投与された。

この試験は、米国 EPA TSCA Guideline 1985 に従った。中間の用量群で 1 匹の動物の死亡が確認された。処置関連した影響は認められなかった。最も高い用量で認められる摂餌量の増加は、この種におけ

る生物学的変動の範囲の中にあると考えられた。発生毒性の証拠はラットにはなかった。母動物および胎児の毒性に関する NOAEL は、3000mg/kg・bw/day (936mg の a. i. /kg bw/day に該当する) にテストされる最も高い用量であった。

**CAS No. 108-39-4, 106-44-5, 15831-10-4**

**Chemical Name : *m*-Cresol, *p*-Cresol, *m/p*-Cresol mixture**

#### Human Health

*m*-Cresol、*p*-クレゾールと *m/p*-クレゾール混合物は、呼吸器官、消化器官の全域、および皮膚を通して吸収されて、体に分布される。全てのクレゾール異性体の主要な代謝経路は、グルクロン酸と無機硫酸による抱合である。全ての異性体は、結合体として主に腎排泄によって除去される。*p*-クレゾールに関して、中間の反動的なキノンメチドへの酸化は、試験管内でラット肝臓で発見された。

ラット中の希釈していない *m*-クレゾールの経口の LD50 は、242mg/kg・体重であり、希釈していない *p*-クレゾールの LD50 は、207mg/kg・体重であった。このように、*m/p*-クレゾール混合物の LD50 はわずかに 200mg/kg・体重を超えると仮定されることができると。臨床徴候は、活動性の低下、唾液分泌、震動と痙攣を含んだ。死亡または毒性の臨床徴候は、*m*-クレゾールあるいは *p*-クレゾールの飽和蒸気の暴露の後に続いて見られなかった。エアゾールの吸入暴露による、ラットの平均致死濃度は *p*-クレゾールの 29mg/m<sup>3</sup>、*m*-クレゾールの 58mg/m<sup>3</sup> であることが報告された。主な臨床徴候としては、粘膜の炎症、興奮と痙攣であった。血尿は、非常に高い濃度で報告された。ウサギの皮膚への投与後の LD50 は、希釈していない *m*-クレゾールで 2050mg/kg・体重であり、*p*-クレゾールで 300mg/kg・体重であった。*m/p*-クレゾール混合物の LD50 は 300 と 2000mg/kg・体重の間にあると仮定することができる。

*m*-クレゾール、*p*-クレゾールと *m/p*-クレゾール混合物は、皮膚に腐食性で、目に重い損傷を引き起こす可能性がある。*p*-クレゾールと *m/p*-クレゾールの感作性が、モルモットにおいて認められているが、ヒトにおいては認められていない。*m*-クレゾールの感作テストは行われていない。調査論文において、クレゾール (どの異性体かは不明) での過敏性反応に言及したものもあった。

28 日および 13 週給餌試験で、*m*-クレゾール、*p*-クレゾールと *m/p*-クレゾール (60:40) は、肝臓重量 (ラット、マウス) と腎臓重量 (マウス、*p*-クレ

ゾール) の増加のためのダイエットにおける 1000-3000ppm の最小影響量で、ラットとマウスで毒性の非常に類似したパターンを示した。腎臓の相対重量の増加は、*m*-クレゾールにおいて見られなかった。萎縮と鼻の上皮と胃前部の再生する変化は、*p*-クレゾールと *m/p*-クレゾールへの露出の後、おそらく化学物質の刺激薬効果の直接的な結果としてみなされた。ラットおよびマウスにおける *m*-クレゾール、*p*-クレゾールと *m/p*-クレゾールの無毒性量は (NOAELs) 一般的に 50mg/kg・体重/day で観察されなかった。

*In vivo* で、*m*-クレゾールと *p*-クレゾールは、細菌で哺乳類の細胞システムで、遺伝子突然変異を誘発しなかった、そして、*m/p*-クレゾールを混和物は、細菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった。*m*-クレゾールは *in vitro* および *in vivo* で染色体異常誘発性活動は示さなかった。*p*-クレゾールは *in vitro* で染色体異常誘発性を示したが、*in vivo* の体細胞で十分にテストされなかった。*p*-クレゾールは、しかし、明らかに中毒曝露レベルで雄のマウスの生殖細胞で優位に致死突然変異が陰性だった。*m/p*-クレゾール混和物 60:40 では、マウスの末梢血赤血球中で、赤血球微小有核の頻度を増やさなかった。*in vitro* では、*m*-と *p*-クレゾールと *m/p*-クレゾール混和物は、代謝物を介して直接、または、間接的に DNA と相互に作用するという潜在性を持つかもしれない。

*o*-クレゾールに関しては、発癌可能性を評価するために利用できる十分なデータが、*m*-クレゾール、*p*-クレゾールまたは *m/p*-cresol 混和物では存在しない。

マウスの腫瘍促進研究から、クレゾールがプロモーターの働きをするかもしれないといういくつかの徴候がある。現在では、アメリカ国立癌研究所は、National Toxicological Program (NTP) の中でクレゾール (オルト、メタ、パラの混和物) によるマウスとラットで混餌による発癌性試験を実行している。

活動性低下、運動失調、痙攣、震動、全身衰弱、

尿汚れ、呼吸音、口周囲湿りは、*m*-クレゾールまたは*p*-クレゾール (NOAEL、ラット：450mg/kg の day/日) では認められなかった。一般毒性のための NOAELs は、30mg/kg・体重/日と決定された。雄性生殖器官重量の減少と同様に仔の生存が 20%低下した。組織的に有毒な服用レベル (摂餌量と体重の減少、肝臓と腎臓重量の増加) で連続生殖試験において、*m/p*-クレゾール混和物でマウスの治療の後に発見された (NOAEL、生殖毒性と一般毒性：飼料 (およそ 375mg/kg・体重/日) の 0.25%)。

ラットとウサギによる*p*-クレゾールでの発生毒性試験で、発育中の生体の毒性は、ラット母動物における活動低下状態、運動失調、震動、痙攣、前かがみの体位とり、呼吸音、口周囲の湿りと摂餌量の減少によって立証されるような中毒作用は見つからなかった。そして、ウサギでは眼分泌物は (NOAELs：175mg/kg・bw (母動物での毒性) およびラットでは 450mg/kg・bw (発生毒性)、そして、5mg/kg・bw (母動物での毒性) とウサギでの 100mg/kg・bw (発育毒

性)。ウサギではなく、ラットの母動物の有毒な用量の *p*-クレゾールで発現した胎児毒性 (後発性骨化、減少した胎児体重) (NOAEL、ラット母動物の毒性、発育毒性：175mg/kg・bw/day)。利用可能なデータに基づいて、*m/p*-クレゾール混合物には母の毒性の面前で胎児毒性を誘導する可能性があるかもしれないことを当然とすることができる。

クレゾールのヒトにおける、偶然の経口暴露により、口とどのの刺激、腹痛、おう吐、溶血性貧血、心拍数の増加、肝臓と腎臓への損害、頭痛、顔面神経麻痺、嗜眠状態、痙攣、昏睡および死亡が報告されている。クレゾールとの皮膚接触は、腐食、皮膚色素脱失、神経系、肝臓および腎臓に対する影響、消化管出血およびヒトの死亡の可能性がある。

クレゾール異性体に対してかなり確かな曝露と関連した腫瘍発生についての症例報告がある。ただし、他の物質への相互曝露を除外することができないので、発がんの可能性の結論はこれらの症例報告から推論することはできない。

**TSCA NEW CHEMICALS PROGRAM (NCP) CHEMICAL CATEGORIES**URL://www.epa.gov/oppt/newchems/chemcat.htm**カテゴリー：Acrylamides****定義：**

以下の構造によるいくつかの新しい化学物質は、このカテゴリーの一つであると考えられる。新しい化学物質のプログラムの中の典型的アクリルアミドは、モノマーとして使われ、分子量 500 以下である。アクリルアミドの最も大きな懸念は、それらの変化

しやすい置換基であり、例えば、メチロールアクリルアミドは代謝されるとアクリルアミドを放出する。すべてが置換され、分子量が 1000 未満で logKow が 8.0 未満のアクリルアミドが及ぼす懸念は、水生生物への毒性である。

**危険性の懸念：**

アクリルアミド自体の類似性に基づいて、そのクラスの物質は水生生物に対して、潜在的発癌性、遺伝毒性、生殖発生毒性があると考えられる。

アクリルアミドは、同様に多くの低分子アクリルアミドのデータに基づいた潜在的神経毒性がある。

**限界：**

等量 5,000 を超えるアクリルアミドの構造は、どのような環境でも危険を起さないと考えられる。一般的に、懸念は分子量 1,000 未満のものの吸入あ

るいは環境暴露に限定され、分子量 500 未満のもの吸入ではなく経皮による暴露も想定された。

**労働暴露の管理：**

アクリルアミドは経皮吸収されることが考えられるので、標準的な ASTM テスティングプログラムに従って実施した手袋浸透性テストは必要かもしれない。

なぜなら、予想される労働暴露とその危険性の確認は、PMN として提出した特定のアクリルアミドの危険性の推定である。

**一般的試験方法****その 1：**

ヒトおよび環境毒性を適切に評価するために、ある種の物理化学的あるいは環境的運命の評価は測定される必要がある

蒸気圧 (40 の CFR § 796.1950)

融点-溶解範囲 (OECD 102 または OPPTS 830.7200)

水溶性 (40 の CFR § 796.1860)

Kow (40 の CFR § 796.1570 あるいは 40 の CFR § 796.1550)

好氣的生物分解性は、以下のテスト・ガイドラインのうちの 1 本を使って決定することができ、それはおおよその優先権の希望の順番となる

好氣的水中生物分解性	40 CFR 796.3100
Modified Sturm test	40 CFR 796.3260
Closed bottle test	40 CFR 796.3200
Modified OECD screening test	40 CFR 796.3240
Modified MITI test (I)	40 CFR 796.3220
Modified AFNOR test	40 CFR 796.3180

身体的状態と PMN 実質の電氣的負荷もまた報告された

**その 2**

EPA は、以下のテストがアクリルアミドが最も人の健康に不合理な危険をもたらすことを明らかに適切であると考え

- 機能的な観察のバッテリー (40CFR § 798.6050) と神経病理学 (40CFR § 798.6400) による 90 日の亜慢性毒性 (40CFR §



798. 2650)

- 齧歯目の優位な致死分析評価 (40CFR § 798. 5450)。もし、ポジティブであるならば、齧歯目の遺伝性の転座テスト (40 の CFR § 798. 5460) は適切なフォローアップのテストとなる

- ラットとマウスの 2 年の発癌性テスト (40CFR § 798. 3300)

環境毒性の懸念に対処するために以下のテストが推奨される。logKow が 5 未満のアクリルアミドでは、藻類、甲殻類と魚類による急性水生毒性テスト。魚類 (40CFR 797. 1400) と甲殻類 (40CFR 797. 1300) のための急性毒性試験は、flow-through 方法を使用し濃度を測定する。有効濃度は 100%の活性成分 (A I) に基づいて測定し、平均濃度の測定は、コントロールの希釈水中 TOC が 2mg 未満、最も高い平均の処理濃度は水に対する溶解度と同等でなければならない。そして、溶媒は PMN がより速くその水に対する限界溶解度に達するのを助けるのに用いることができるが、その水に対する限界溶解度を越えて人工的に PMN の水溶性を強化するのに用いることはできない。

藻類の毒性テスト (40CFR 797. 1050) は、静的方法でされなければならない。

濃度測定；有効濃度は 100%の活性成分 (A I) に基づいて測定し、平均濃度の測定は 24, 48, 72, 96 時間における有効濃度を統計的に解析する。最終濃度としては少なくとも 0. 300mg/L の EDTA を媒体としてテストする。最も高い平均の処理濃度は水に対する

溶解度と同等とする。溶媒は PMN 実質がより速くその水可溶性の限界に達するのを助けるのに用いることができるが、その水可溶性の限界を越えて人工的に PMN 実質の水溶性を強化するのに用いることはできない。

logKow が 5 を超え 8 未満のアクリルアミドでは、水生毒性試験は慢性の影響だけのためになければならない。(1) 魚類の慢性毒性試験 (flow-through 法) では、たとえばニジマスの稚魚を使用する (40CFR 797. 1600)；濃度測定；有効濃度は 100%の活性成分 (A I) と平均測定濃度に基づき、30, 45, 60, 75, 90 日の有効濃度を統計的に解析する。(2) 甲殻類の慢性毒性試験 (40CFR 797. 1330) (flow-through 方法による)；濃度測定；有効濃度は 100%の活性成分 (A I) と平均測定濃度に基づき、7, 14, 21 日の有効濃度を統計的に解析する。(3) 藻類の毒性試験 (40CFR 797. 1050) 静的方法による；濃度測定；有効濃度は 100%の活性成分 (A I) と平均測定濃度に基づき、24, 48, 72, 96 時間の有効濃度を統計的に解析する。最終濃度としては少なくとも 0. 300mg/L の EDTA を媒体としてテストする。最も高い平均の処理濃度は水に対する溶解度と同等とする。溶媒は PMN 実質がより速くその水可溶性の限界に達するのを助けるのに用いることができるが、その水可溶性の限界を越えて人工的に PMN 実質の水溶性を強化するのに用いることはできない。

#### カテゴリー：Aminobenzothiazole Azo Dyes

定義：

同じ基礎構造誘導体を含んでいるどんな分散したアゾ色素でもカテゴリーのメンバーであると考え

られる。

危険性の懸念：

ジメチル・アミノ・スチリル・ベンゾチアゾールと Butter Yellow-タイプ色素 (例えば 4-エチル-N, N-ジエチルアミノアゾベンゼン) との類似性により、未変化のアミノベンゾチアゾール・アゾ色素に対する腫瘍原性/変異原性の懸念がある。更に、2-アミノチアゾールとの類似性により、還元物に対する肝臓や甲状腺への懸念がある。そして、塩素化された

2-アミノベンゾチアゾールとの類似による神経毒性への懸念がある。環境毒性の懸念は一般に慢性の懸念だけであって、それは中性有機化合物の QSAR 予測に基づいている。中性有機化合物は確立した環境毒性カテゴリーである。それについて、これらの色素は分散色素サブクラスの一部である。

限界：

限界は厳密に定められていない。」典型的分類カ

テゴリーとして、R が N 又は環に置換した p-アミノ・

フェニル・グループと R2 1=ハロゲンまたはニトロ

基を R=N-または環と置換したもの

一般的試験方法：

New Chemicals Program は、以下のテストがアミノ・ベンゾチアゾール・アゾ色素がもたらす不当な危険を示すに最も適切であると考え

- *in vivo* での i. p. ルート (40CFR 798. 5395) による骨髄の生体内マウス小核分析法。

- 経口ルートによるネズミの 90 日の亜慢性毒性試験 (甲状腺と肝臓 (40CFR 798. 2650) に対する特別注目した)

早期魚類テスト (40 の CFR 797. 1600)

慢性のミジンコテスト (40 の CFR 797. 1350)

藻類毒性試験 (40 の CFR 797. 1050)

- マウス小核試験が陽性であるならば、潜在的発ガンリスクの更なる特性が勧告されるかもしれない：

2 種類の齧歯動物 (40 の CFR 798. 3260) による経

口ルートでの 2 年間のがん原性試験。潜在的に重要な環境毒性リスク (人間の健康リスクと同様) は、放出から給水までに起因する、慢性環境毒性と人間の健康テストの前に環境運命テストによって取り組まれるかもしれない。

環境運命テストの結果は、更なるテストの必要を排除するかもしれない。

- 溶液から沈降率と浮遊物質の除去の範囲を決定するジャー・テスト (プロトコル案の利用が可能)。

ジャー・テストの結果が健康やエコ毒性懸念を和らげないならば、染料の環境運命の更なる特性が推薦されるかもしれない。

- 連結単位テスト (40CFR 796. 3300)。

カテゴリー：Dichlorobenzidine を基礎とした顔料

他の名前：Diarylide Pigments、DCB Pigments、Pigment Yellows

定義：

どんなジアゾ顔料でも、基礎構造 (ジクロロベンジジン) を含んでおり、アセトアセトアニリドと結

合している

危険性の懸念：

3, 3' ジクロロベンジジンの放出能力や残留した (放出されていない) ジクロロベンジジンに基づくジクロロベンジジンを基礎構造とした顔料には腫瘍原性/変異原性の懸念がある。ジクロロベンジジンは、動物性発癌物質として既知であり、ヒト発癌物質とし

て疑われている。そのうえ、ジクロロベンジジンは水生生物の組織で、バイオ濃縮することが知られている。

限界：

未変化の顔料に対する懸念は、200°C を上回っている温度での使用が制限される。TSCA の第 8 章 (e) の下で当局に提出されたデータは、カラーポリマーが排出温度である 200°C を超えて加熱され、ジクロロベンジジン顔料が蒸気として放出されるジクロロベンジジンに分解されたこと、そして、加硫してい

る間のシートメタルコーティングを示している。沈殿物の中の顔料の生物分解物に関する情報はほとんど存在しないけれども、他の干潮可溶性着色剤に関するデータは、生物分解が何ヶ月もの間にわたって起こるかもしれないことを示す。そして、おそらく DCB の放出の結果である。

一般的試験方法：

EPA の New Chemicals Program は、以下のテストが DCB 顔料がもたらす健康または環境への重大なリスクの可能性について取り組むために適切であると考え

1. 実際の使用条件の下で DCB の存在を見つけるた

めにデータをモニターすること；温度、持続時間、ポリマーまたはコーティングの中の顔料の%、そして、ポリマーまたはコーティングの型。

2. それらが水中に放出された場合の、嫌氣的生物分解測定

## カテゴリー：フェノール類

### 定義：

このカテゴリーは、フェノール（すなわちモノフェノール）、多水酸基のフェノールとポリフェノールを含む。これらの化合物が有毒であるためには吸収される必要がある。したがって、分子量が1000を超える化合物はこのカテゴリーから除外される。室温の液体であるフェノールの急性毒性は、オクタノール/水系分配係数（Kow）によって制限されることが知られている。LogKowの値がおよそ7.38より上であれば、フェノールは96時間の露出の間、飽和状態に影響を示さないと考えられる（VeithとBroderius

### 危険性の懸念：

フェノールの急性および慢性毒性は、SAR解析を通して予測されることができる。SARsは、魚の96時間LC50、ミジンコの48時間LC50、緑の藻類の96h時間EC50、魚慢性の値（ChV）、ミジンコのChVと藻類のChVで利用可能である。このカテゴリーのメンバーは、それらのKow、分子量、そして置換状

### 最終結果：

フェノール類は、環境的に現実的な状況の下で間

### 境界：

下の境界が知られていない。上の境界は、Kowと分子量に基づく。

LogKowが7.38未満で予想される急性毒性；LogKowが7.38以上の場合、飽和状態で96時間暴露で影響はない。慢性毒性におけるLogKowの上限は不明で

### 一般的な試験方法：

#### I. 水界生態系への放出：

##### その1

環境毒性試験の水中基準は、水中露出に勧告される。魚の急性毒性試験（40のCFR 797.1400）とミジンコの急性毒性試験（40のCFR 797.1300）は、濃度を測定するflow-through方法を使用している；有効濃度は、100%の活性成分（AI）と平均濃度測定に基づく；コントロール中の希釈水のTOC測定；見かけ上の最も高い処置濃度は、水に対する溶解限度に等しくなければならない；そして、溶媒はPMNがより速くその水に対する溶解限度に達することを助けるために用いられるが、その水に対する溶解限度を越えて人工的にPMNの水溶性を強化するのに用いること

1987)。室温で固体であるフェノールは、融点に従い低いKow値で飽和状態で毒性を示さないかもしれない。すなわち、あるKow値での融点が高くなればなるほど、飽和状態で毒性がないことが大きく見込まれる。固体では、飽和状態での影響のなさは、ケースバイケースである。今日、慢性毒性のKowの限度は知られていない。しかし、それは液体フェノールのLogKowである9.0より上でないかもしれない。今後実施される試験でこのKowの限界が確定する。

態（たとえばジニトロフェノール）に従い、低い毒性（すなわち>100mg/L）から高い毒性（すなわち<1mg/L）に変動した毒性を示す。ジニトロフェノール類は、これらのSARs（ポリ芳香族ニトロ化合物についてのカテゴリーを参照する）によって予測されるより、有毒であることが知られている。

接的な光分解を受ける。

ある。しかし、それは多分9に近いだろう。分子量は1000未満である。テストの環境基準は水中の放出が要求され、そして、テストの陸上基準は陸上における暴露に勧告される。LogKowが7.38以上であるとき、魚、ミジンコ、緑藻類での慢性毒性試験が勧告される。

はできない。藻類の毒性試験（40のCFR 797.1050）は、性は、静的方法で実施されなければならない；測定濃度；100%のAIと平均濃度測定に基づく有効濃度；24時間、48時間、72時間と96時間の有効濃度の統計解析；最終濃度として、少なくとも0.300mg/LのEDTAによる試験液；見かけ上の最も高い処置濃度は、水に対する溶解限度に等しくなければならない；そして、溶媒はPMNがより速くその水に対する溶解限度に達することを助けるために用いられるが、その水に対する溶解限度を越えて人工的にPMNの水溶性を強化するのに用いることはできない。環境基礎の結果がリスクアセスメントに組み込まれ

たあと、重大なリスクがPMNからな医場合はそれ以上試験の勧告はない。しかし、重大なリスクがあるならば、その2へ

#### その2

直接のおよび間接的な Photolysis Screening Test (40のCFR 796.3765)。もし、半減期が2日未満であればその3へ。もし、半減期が2日を超えているのであればその4へ。

#### その3a

もし、半減期が2日未満で、光分解生成物が既知あるいは確認されたものであれば、光分解性生物は環境の危険を評価できる。

#### その3b

半減期が2日を超え、光分解生成物は未知かまたは確認できる場合は、直接のおよび間接的な光分解スクリーニングテスト[40.796.3765 (b) (2) と (c) (2)]で記述され、少なくとも半減期の6倍の間の日光に露出させた、腐植土を含んだ基準溶液であるPMNの保存溶液を用い、そして、環境基準から最も敏感な種による光分解生成物の毒性をテストする。たとえば、環境基準から最も敏感な種がEC50値=2.0mgPMN/L (100%の活性成分[A I]に基づく)であれば、1リットルにつき5.0mgの腐植土を含んだ基準溶液であり100%のA Iに基づくPMNの保存溶液を用いる。この保存溶液は、すべてのPMNが確実に光分解されるために、少なくとも6半減期の間日光に暴露され光分解されたものであり、それから、この保存溶液は、PMNの光分解生成物が分解前のPMNよりも多少有毒かどうか判定するために、最も敏感な水生種の再テストに用いられる。

#### その4

魚の慢性毒性試験、すなわち、生命の早い段階(ELS)の毒性テスト(CFR § 797.1600) (flow-through方法による); 濃度の測定; 有効濃度100%の活性成分(A I)と平均の濃度測定; そし

好気的水中の生物分解 40 CFR 796.3100

Modified Sturm Test 40 CFR 796.3260

Closed Bottle Test 40 CFR 796.3200

Modified OECD Screening Test 40 CFR 796.3240

Modified MITI Test (I) 40 CFR 796.3220

Modified AFNOR Test 40 CFR 796.3180

## II. 陸上生態系への放出

環境毒性試験(すなわち早期の播種栽培テスト、ミズ毒性試験と土微生物群生物学的試験)の仕掛

て、7日目、14日目、21日目と28日目の有効濃度の統計解析。コントロール中の希釈水のTOC測定; 見かけ上の最も高い処置濃度は、水に対する溶解限度に等しくなければならない; 溶媒はPMNがより速くその水に対する溶解限度に達することを助けるために用いられるが、その水に対する溶解限度を越えて人工的にPMNの水溶性を強化するのに用いることはできない。そして、7dのELSステージの毒性試験は、28dのELSステージの毒性試験のかわりにはできない。というのも、ヴァン・リューベンほか(1990) NOECsが比較した(ヴァン・リューベンの中に表VIIを認める)とき、7dのELS毒性試験がアニリンの慢性毒性を28dのELS毒性試験の5.3倍を超えて過小評価したことを証明したからである。ミジンコ慢性毒性試験(CFR § 797.1330) (flow-through方法による); 濃度測定; 100%の活性成分(A I)と平均の濃度測定; 7日目、14日目と21日目の有効濃度の統計解析。コントロール中の希釈水のTOC測定; 見かけ上の最も高い処置濃度は、水に対する溶解限度に等しくなければならない; 溶媒はPMNがより速くその水に対する溶解限度に達することを助けるために用いられるが、その水に対する溶解限度を越えて人工的にPMNの水溶性を強化するのに用いることはできない。そして、7dのELSステージの毒性試験は、28dのELSステージの毒性試験のかわりにはできない。というのも、ヴァン・リューベンほか(1990) NOECsが比較した(ヴァン・リューベンの中に表VIIを認める)とき、7dのELS毒性試験がアニリンの慢性毒性を28dのELS毒性試験の5.3倍を超えて過小評価したことを証明したからである。以下のテスト・ガイドライン(選択の順にリストされる)のどれにでも従う好気的生物分解性:

けられる陸生の基礎は、陸生の露出時間に勧告される。

陸生の生物のための慢性毒性試験は、以下を含む：  
植物全体ライフサイクル・テスト、植物吸い上げ

テストと土微生物群生物学的試験

### カテゴリー：フェノールフタレイン

定義：

フェノールフタレイン構造を含むどのような化学物質も、このカテゴリーのメンバーであると考えられる。

危険性の懸念：

フェノールフタレインとその誘導体に対する健康懸念は、ダイエツトのためにフェノールフタレインを投与した NTP ガン研究 (NTP 報告 TR-465、1996 年 11 月) に基づく発がん性である。発癌性の明確な証拠が、副腎髄質の、そして、尿細管腺腫と腺腫または癌腫の (混合性の) 良性の褐色細胞腫の顕著に増加した発生率に基づくオスの F344/N ラットに見られた。発癌性の若干の証拠が、12,000ppm のグループの副腎髄質の良性の褐色細胞腫の、そして、12,000 と 25,000ppm のグループの良性あるいは悪性

の褐色細胞腫 (混合性の) の増加した発生率に基づくメスの F344/N ラットに見られた。発癌性の活動のはっきりした証拠が、組織球肉腫の、そして、胸腺の起源の悪性リンパ腫の増加した発生率に基づく雄の B6C3F1 マウスであった。組織球肉腫の増加した発生率に基づく雌の B6C3F1 マウスの発癌性の活動のはっきりした証拠、全てのタイプの悪性リンパ腫、胸腺の起源のリンパ腫と卵巣の良性性索間質の腫瘍があった。

定義：

現在定められる定義はない。

一般的な試験方法：

EPA は、以下のテストがフェノールフタレイン誘導体が人の健康に不合理なリスクをもたらすとわかる最も適切なテストであると考えます：

る CHO 細胞の試験管内の染色体異常研究。LogKow テスト (OPPTS 830.7550)。ラクトンと酸性型 (OECD 105) のための水への溶解性。簡単な生物分解性 (OPPTS 835.3110)

その 1

ラットにおける経皮と経口での吸収に関する比較研究 (OPPTS 870.7485、「代謝と薬物動態学」)。更なる陽性対照 (OPPTS 870.5375、「試験管内の哺乳類の細胞遺伝学」) としてのフェノールフタレインによ

その 2：

マウス (OPPTS 870.4200、「発癌性」) の 2 年の発癌性研究 1998 年 4 月

### カテゴリー：ジクロロベンチジン ピグメントイエロー

ジクロロベンチジン ピグメントイエローについては、OECD SIDS に記載された内容と同じものを利用している。したがって、ここでは省略する。詳

細は OECD SIDS の Pigment Yellow12, 13, 83 を参照する。

### カテゴリー：Stilbene 類

定義：

4,4-ビス (トリアジン 2-イルアミノ) スチルベンの水溶性 (スルホン化される) 誘導体のいくつかは、

このカテゴリーのメンバーである

危険性の懸念：

EPA は以前に、このスチルベン (4,4-bis (トリアジン 2-イルアミノ) の誘導体) のカテゴリーのメン

バーのために公示された試験結果に基づいたカテゴリーになっている新しい化学物質の起こりうる開発上の/再生の毒性に対する危険懸念を確認した。

EPA は、Ecological and Toxicological Association

of Dyes and Organic Pigments Manufacturers (ETAD) の Stilbene Whitening Agent Task Force によって開発された試験データを評価した。

これらの試験は距離測定と最も信頼できる 2-世代ラット試験（胃管による強制栄養）及び距離測定と最も信頼できるラットとウサギ発達毒性試験（胃管による強制栄養）のための C. I. Fluorescent Brightener 220 (CAS 番号 16470-24-9) から構成されていた。

これらの試験の結果に基づいて、EPA は利用可能な情報は、起こりうる開発上の/再生の毒性に対する懸念を示している新しい化学的カテゴリーとしてスチ

ルベンの従前同様の同定を支持しないと結論した。EPA は、この変化で、新しい化学物質スチルベンに対する潜在的健康懸念を評価し続けることを公表した。しかし、EPA は潜在的開発上の/再生の毒性に関しては知られているカテゴリーを適用しない。

Human Health への影響に関しては、OECD SIDS に同じである。したがって、詳細は OECD SIDS を参照する。

### カテゴリー：トリアリルメタン 顔料/染料で不溶化しているグループ

他の名前：

トリフェニルメタン顔料/染料、ジフェニルナフ

チルメタン顔料/染料

定義：

構造的にトリアリルメタン顔料/染料は、トリフェニルメタンまたはジフェニルナフチルメタンの誘導体である。必要な分光吸収の性質を獲得するために、これらの染料を特徴づける、アミン基（一級、二級または、三級）または水酸基は、メタン・カーボンのパラ位に芳香環を存在させなければならない。

アミン基の置換が水酸基の置換より一般的である (C. I. ジアミノ誘導体のための 42000-42175。トリアミノ誘導体のための 42500-42800。ハイドロキシ誘導体のための 43800-43875 で、そして、アミノヒドロキシ誘導体のための 43500-43570)。

危険性の懸念：

Gentian Violet と C. I. 基本的な赤色 9 号との類似に基づくトリアリルメタン顔料/染料に対する腫瘍原性懸念がある。そのうえ、Gentian Violet とマラカイトグリーンとの類似に基づくこれらの化合物

に対する生殖発生毒性の懸念がある。環境毒性の懸念は、非限局性のカチオン染料の QSAR 予測に基づく。カチオン染料は、確立された環境毒性カテゴリーである。

限界：

このカテゴリーに含まれる顔料/染料は di-amino と tri-amino をトリフェニルメタンとジフェニルナフチルメタン誘導体に代えた。カルボン酸、スルホン酸またはハロゲンのような可溶化グループで置換

した顔料は含まれない。基本的に無視してよい水溶性 (1ppb 未満)、したがって、ほとんど又はまったく生物学的利用能を持たない顔料も、含まれない。

一般的な試験方法：

New Chemicals Program は、以下のテストがトリアリルメタン顔料/染料が重大なリスクをもたらす

ことの可能性について取り組むために適切であると考える。

毒性試験：

1. 経口ルート (40CFR 798. 4900) による齧歯動物の 2 つの種の発達毒性研究。
2. げっ歯類動物 2 世代生殖毒性経口のルート (40CFR 798. 4700) による 2 世代繁殖毒性研究。

3. チャイニーズハムスター肝臓 S9 活性化システム (40CFR 798. 5265) によるサルモネラ菌/エームス試験。
4. 経口投与マウス小核試験 (40 の CFR 798. 5395)。

テスト 3 と 4 が陽性であるならば、生涯投与によ

るげつ歯類を用いるがん原性試験が必要である。

#### 環境毒性と最終結果のために一

その1の前に、以下の物理的な化学的性質は、確かめられる必要がある：

融点 (40 の CFR 796.1300) または沸点 (40 の CFR 796.1220) 水溶性 (40 の CFR 796.1840)、LogKow (40 の CFR 796.1550、796.1570 または 796.1720) と蒸気圧 (40 の CFR 796.1950)。

#### その1

環境毒性試験の水中の基礎的仕掛による魚、ミジンコと藻類の (40 の CFR 797.1050) 急性毒性試験では、水中の露出が忠告される。魚 (CFR § 797.1400) とミジンコ (CFR § 797.1300) の急性毒性試験は濃度を測定する flow-through 方法を使用して実施される、そして、有効濃度は100%の活性成分 (A I) に基づき、平均濃度を測る。魚とミジンコの急性毒性試験の結果をリスクアセスメントに組み込んだ後、PMN より重大なリスクがないならば、更なるテストは勧告されない。しかし、重大なリスクがあるならば、その2へ

#### その2

直接的なおよび間接的な光分解性 Screening Test (40 の CFR 796.3765)。半減期が2日以下であれば、その3へ。半減期が2日を超えれば、それから、結果をリスクアセスメントに組み込む。重大なリスクがPMN からないならば、更なるテストは勧告されない。しかし、重大なリスクが残存するならば、その4へ。

#### その3a

半減期が2日以下で、光分解生成物は既知かまたは確認されている場合は、光分解生成物の環境リスクを評価する。光分解性生物による重大なリスクがPMN からないならば、更なるテストは勧告されない。しかし、重大なリスクが残るならばその4へ。

#### その3b

半減期が2日を超え、光分解生成物は未知かまたは確認できる場合は、直接のおよび間接的な光分解スクリーニングテスト [40.796.3765 (b) (2) と (c) (2)] で記述され、少なくとも半減期の6倍の間の日光に露出させた、腐植土を含んだ基準溶液であるPMN の保存溶液を用い、そして、環境基準から最も

敏感な種による光分解生成物の毒性をテストする。たとえば、環境基準から最も敏感な種が EC50 値=2.0mgPMN/L (100%の活性成分[A I]に基づく) であれば、1リットルにつき5.0mgの腐植土を含んだ基準溶液であり100%のA Iに基づくPMNの保存溶液を用いる。この保存溶液は、すべてのPMNが確実に光分解されるために、少なくとも6半減期の間日光に暴露され光分解されたものであり、それから、この保存溶液は、PMNの光分解生成物が分解前のPMNよりも多少有毒かどうか判定するために、最も敏感な水生種の再テストに用いられる。これらの毒性結果をリスクアセスメントに組み込む。重大なリスクがPMN からないならば、更なるテストは勧告されない。しかし、重大なリスクが残存するならば、その4へ。

#### その4

以下のテスト・ガイドライン (選択の順にリストされる) のどれにでも従う好気的生物分解性に対する検査：

Modified Sturm Test 40 CFR 796.3260

Closed Bottle Test 40 CFR 796.3200

Modified OECD Screening Test 40 CFR 796.3240

Modified MITI Test (I) 40 CFR 796.3220

改質AFNORは、40CFR 796.3180をテストするリスクアセスメントに好気性生物分解性の結果を組み込む。重大なリスクがPMN からないならば、更なるテストは勧告されない。しかし、重大なリスクが残存するならば、魚とミジンコの慢性毒性テストを行う：魚の慢性毒性試験、すなわち、生命の早い段階 (ELS) の毒性テスト (CFR § 797.1600) (flow-through 方法による) ;濃度の測定;有効濃度100%の活性成分 (A I) と平均の濃度測定;そして、7日目、14日目、21日目と28日目の有効濃度の統計解析。ミジンコ慢性毒性テスト (CFR § 797.1330) (flow-through 方法による) ;濃度測定;100%の活性成分 (A I) と平均の濃度測定;7日目、14日目と21日目の有効濃度の統計解析。

#### 陸上生態系のために一

環境毒性試験 (すなわち早期の播種栽培テスト、ミミズ毒性試験と土微生物群生物学的試験) の陸生の基本は、地球の露出時間に勧告される。

#### 陸性生物を含む慢性毒性試験：

植物全体ライフサイクルテスト、植物吸い上げテストと土微生物群生物学試験

## 倫理面への配慮

本年度の研究においては、*in vivo* およびヒト材料を扱う試験は実施していないことから、動物愛護およびヒトに対する倫理的な問題が生ずる可能性はない。

## 健康危機情報

特になし

## 研究発表

### 1. 論文発表

- Torous, D., N. Asano, C. Tometsko, S. Sugunan, S. Dertinger, T. Morita and M. Hayashi : Performance of flow cytometric analysis for the micronucleus assay—a reconstruction model using serial dilutions of malaria infected cells with normal mouse peripheral blood. *Mutagenesis*, 21, 11-13, 2006.
- Asano, N., D. Torous, C. Tometsko, S. Dertinger, T. Morita and M. Hayashi : Practical threshold for micronucleated reticulocyte induction observed for low doses of mitomycin C, Ara-C and colchicine. *Mutagenesis*, 21, 15-20, 2006.
- Koyama, N., H. Sakamoto, M. Sakuraba, T. Koizumi, Y. Takashima, M. Hayashi, H. Matsufuji, K. Yamagata, M. Shuichi, N. Kinai and M. Honma : Genotoxicity of acrylamide and glycidamide in human lymphoblastoid TK6 cells. *Mutat. Res.* 603, 151-158, 2006.
- Kirkland, D., M. Aardema, L. Mueller and M. Hayashi : Evaluation of the ability of a battery of three *in vitro* genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens—II. Further analysis of mammalian cell results, relative predictivity and tumour profiles. *Mutat. Res.*, 608, 29-42, 2006.
- Macgregor, J.T., Bishop, M.E., McNamee, J.P., Hayashi M., Asano, N., Wakata, A., Nakajima, M., Saito, J., Aidoo, A., Moore, M.M., Dertinger, S.D. : Flow Cytometric Analysis of Micronuclei in Peripheral Blood Reticulocytes: II. An Efficient Method of Monitoring Chromosomal Damage in the Rat. *Toxicol Sci.*, 94, 92-107, 2006.
- Dertinger, S.D., Bishop, M.E., McNamee, J.P., Hayashi M., Suzuki, T., Asano, N., Nakajima, M., Saito, J., Moore, M., Torous, D.K., Macgregor, J.T. : Flow cytometric analysis of micronuclei in peripheral blood reticulocytes: I. Intra- and interlaboratory comparison with microscopic scoring. *Toxicol Sci.*, 94, 83-91, 2006.
- Morita, T., M. Hayashi and K. Morikawa : Globally harmonized system on hazard classification and labeling of chemicals and other existing classification systems for germ cell mutagens. *Genes and Environment*, 28, 141-152, 2006.
- Kirkland, D.J., M. Hayashi, D. Jacobson-Kram, P. Kasper, J.T. MacGregor, L. Müller, and Y. Uno : The International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT): History and achievements. *Mutat. Res.*, 627, 1-4, 2007.
- Kirkland, D.J., M. Hayashi, D. Jacobson-Kram, P. Kasper, J.T. MacGregor, L. Müller, and Y. Uno : Summary of major conclusions from the 4th IWGT, San Francisco, 9–10 September, 2005. *Mutat. Res.*, 627, 5-9, 2007.
- Hayashi M., J.T. MacGregor, D.G. Gatehouse, D.H. Blakey, S.D. Dertinger, L. Abramsson-Zetterberg, G. Krishna, T. Morita, A. Russo, N. Asano, H. Suzuki, W. Ohyama, and D. Gibson : *In vivo* erythrocyte micronucleus assay III. Validation and regulatory acceptance of automated scoring and the use of rat peripheral blood reticulocytes, with discussion of non-hematopoietic target cells and a single dose-level limit test. *Mutat. Res.*, 267, 10-30, 2007.
- Thybaud V., M. Aardema, J. Clements, K. Dearfield, S. Galloway, M. Hayashi, D. Jacobson-Kram, D. Kirkland, J.T. Macgregor, D. Marzin, W. Ohyama, M. Schuler, H. Suzuki, E. Zeiger : Strategy for genotoxicity testing: Hazard identification and risk assessment in relation to *in vitro* testing. *Mutat. Res.*, 267, 41-58, 2007.
- Kirkland, D., S. Pfuhrer, D. Tweats, M. Aardema, R. Corvi, F. Darroudi, A. Elhajouji, H.-R. Glatt, P. Hastwell, M. Hayashi, P. Kasper, S. Kirchner, A. Lynch, D. Marzin, D. Maurici, J.-R. Meunier, L. Müller, G. Nohynek, J. Parry, E. Parry, V. Thybaud, R. Tice, J. van Benthem, P. Vanparys and P. White : How to reduce false positive results with *in vitro* genotoxicity testing and avoid unnecessary follow-up animal tests: Report of an ECVAM Workshop. *Mutat. Res.*, 628, 31-55, 2007.
- Ema M., Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, Hirose A., Kamata E. : Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. *Environ Toxicol*, 22, 44-52, 2007.
- Ema M., Fujii S, Matsumoto M, Hirose A., Kamata E. Prenatal developmental toxicity study of basic rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol*, 22, 672-678, 2006.
- Ema M., Fukui Y, Aoyama H, Fujiwara M, Fuji J, Inouye M, Iwase T, Kihara T, Oi A, Otani H,



- Shinomiya M, Sugioka K, Yamano T, Yamashita KH, Tanimura T. Comments from the Developmental Neurotoxicology Committee of the Japanese Teratology Society on the OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Proposal for a New Guideline 426, Developmental Neurotoxicity Study, Draft Document (October 2006 version), and on the Draft Document of the Retrospective Performance Assessment of the Draft Test Guideline 426 on Developmental Neurotoxicity. Cong Anom (in press).
- Ena M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Ihara T. Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol*, 23, 12-19, 2007.
- Ena M, Ito Y, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity study of rubber accelerator, N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide, in rats. *Drug Chem Toxicol*, 30 (in press).
- Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson M, Parker A, Hirose A, Kamata E, Ena M. Pediatric Susceptibility to 18 Industrial Chemicals: A Comparative Analysis with Older Experimental Animals. *Regul Toxicol Pharmacol*, 47, 2006 Dec 6; Epub ahead of print PMID: 17157422.
- 江馬 眞. OECD の高生産量化学物質安全性点検プログラムとその手順、化学生物総合管理学会, 2, 83-103, 2006.
- 江馬 眞. 生殖発生毒性試験の役割、産科と婦人科 74 巻 3 号 (特集/妊娠と薬), 309-315, 2007.
- 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞. OECD 化学物質対策の動向 (第 9 報) - 第 17 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2003 年アローナ), 化学生物総合管理学会誌, 2, 163-175, 2006.
- 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞. OECD 化学物質対策の動向 (第 10 報) - 第 18 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2004 年パリ), 化学生物総合管理学会雑誌, 2, 286-301, 2006.
- 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞. OECD 化学物質対策の動向 (第 11 報) - 第 19 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2004 年ベルリン), 国立医薬品食品衛生研究所報告, 124, 62-68, 2006.
- 松本真理子, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞. OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 2 1 回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 2, 135-146, 2006.
- 松本真理子, 日下部哲也, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞. OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第 22 回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 2, 302-312, 2006.

## 2. 学会発表

- Hayashi M (2006): "Strategy of evaluation and interpretation in vitro positive and rational follow up tests in vivo." ASIATOX IV, June 19, 2006, Zhuhai, Guangdong Province, China
- Makato Hayashi, Marilyn Aardema, Daniel Casciano, Vicki Dellarco, B. Bhaskar Gollapudi, David Jacobson-Kram, Peter Kasper, James MacGregor, Lutz Mueller, Robert Rees, Veronique Thybaud, and Michael Holsapple (2006): "Relevance and Follow-up of Positive Results in In Vitro Genetic Toxicity (IVGT) Testing: An Application of the Tripartite Approach to Improving Risk Assessment" 日本トキシコロジー学会, 2006 年 7 月 3-5 日, 名古屋
- Hayashi M (2006): "Development of in silico genotoxicity evaluation strategy on Salmonella microsome mutation and in vitro chromosomal aberration for existing industrial chemicals in Japan" USEMS 37th Annual Meeting, September 16-20, 2006, Vancouver, Canada
- Hirose A, Kamata E, Akiyama H., Takahashi M., Ena M and Hayashi (2006): "Development of in silico genotoxicity predicting system on chromosomal aberration for existing industrial chemicals." Eurotox, September 20-24, 2006, Dubrovnik, Croatia
- Suzuki H., Komatsu K., Imamura T., Miyazaki A., Ozawa I., Kobayashi K., Shimada Y., Takasawa H., Tanaka J., Hayashi M. (2006): "Hepatocyte Micronucleus assay in young rats: assaying with direct and indirect mutagens" 第 35 回日本環境変異原学会, 2006 年 11 月 20-21 日, 大阪
- Saitou M., Takashima Y., Sakamoto H., Hayashi M, Matuhuji H., Yamagata K., Honma M. (2006): "Establishment of simple in vitro Comet assay and its validation" 第 35 回日本環境変異原学会, 2006 年 11 月 20-21 日, 大阪
- Takashima Y., Koizumi T., Sakuraba M., Hayashi M, Honma M. (2006): "Dynamic properties of the micronucleus revealed by live cell imaging in human cells" 第 35 回日本環境変異原学会, 2006 年 11 月 20-21 日, 大阪
- Koyama N., Kato T., Honma M., Hayashi M, Masuda S.,

- Kinae N. (2006): "Genotoxicity of acrylamide and glyciamide in human lymphoblastoid transgenic cells" 第35回日本環境変異原学会, 2006年11月20-21日, 大阪
- Inaba T., Ueda T., Hayashi M. (2006): "Methodological consideration of micronucleus test using zebrafish (*Danio rerio*)" 第35回日本環境変異原学会, 2006年11月20-21日, 大阪
- Hayashi M., Hirose A., Kamata E., Akiyama H., Takahashi M., Ema M., Morita T. (2006): "Development of in silico genotoxicity evaluating system for chromosomal aberration on existing industrial chemicals" 第35回日本環境変異原学会, 2006年11月20-21日, 大阪
- Matsufuji H., Chino M., Honma M., Hayashi M., Yamagata K. (2006): "Simultaneous evaluation of antioxidant ability and genotoxicity of quercetin using human lymphoblastoid TK6 cells" 第35回日本環境変異原学会, 2006年11月20-21日, 大阪
- Ema M. Introduction of Division of Risk Assessment. NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials. November 29, 2006, Mita Conference Center.
- Ema M. OECD high production volume chemicals programme NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials. November 29, 2006, Mita Conference Center.
- Ema M., Arima A, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A., Kamata E, Ihara T. Prenatal developmental toxicity of dibutyltin in cynomolgus monkeys given on consecutive three days during organogenesis. EUROTOX 2006 (9/20-24, Dubrovnik/Cavtat) 9/22, 2006.
- Ema M., Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, Hirose A., Kamata E. Pre- and post implantation embryonic loss induced by dibutyltin given to mice during early pregnancy. The 26<sup>th</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2006, Oslo, 8/21-25, 8/24), 2006.
- Ema M., Fujii S, Matsumoto M, Hirose A., Kamata E. Teratogenic effects of rubber accelerator, 1,3-di-o-tolylguanidine (DTG), in rats. 27<sup>th</sup> Annual meeting of American College of Toxicology (10/5-8, Palm Springs), 2006.
- Ema M., Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A., Kamata E, Arima A, Ihara T. Teratology study of dibutyltin in cynomolgus monkeys given during organogenesis. The 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Diego, 2006.
- Ema M., Hara H, Matsumoto M, Hirose A., Kamata E. Developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. International Conference on Food Contamination and Neurodevelopmental Disorders (12/3-5, 2006, Valencia), 2006.
- Ema M., Matsumoto M, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Hirose A., Kamata E, Hasegawa R, Yamamoto N. The Contribution of the Japanese Government to the OECD High Production Volume Chemicals Programme: Summary of 1<sup>st</sup> to 21<sup>st</sup> SIDS Initial Assessment Meetings. First U.S. Conference on Charactering Chemicals in Commerce: Using Data on High Production Volume (HPV) Chemicals. (12/12-14, 2006, Radisson Inn, Austin, Texas)
- Ema M., Matsuyama T, Matsumoto M, Hirose A., Hirata-Koizumi M, Kamata, E. Toxicity study of ultraviolet light absorber 2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole (DBHCB) in rats during the pre-weaning period. The 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2007.
- Fukunishi K, Hirose A., Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Kamata E, Ema M. Combined repeated dose toxicity with the reproductive/developmental toxicity screening test of ultraviolet absorber 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chloro-2H-benzotriazole (DBHCB) in rats. The 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2007.
- Hasegawa R., Hirata-Koizumi M, Dourson M, Hirose A., Nakai S, Kamata E and Ema M. 43<sup>rd</sup> Congress of European Societies of Toxicology, September Dubrovnik/Cavtat, Croatia "Comprehensive Evaluation of Pediatric Susceptibility to 18 Industrial Chemicals", 2006.
- Hirose A., Aisaki H, Oh K, Matsumoto M, Kamata E, Igarashi K, Kanno J, Ema M. Gene Expression analysis in uterus and ovary of mice treated dibutyltin dichloride during implantation. The 26<sup>th</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2006, Oslo, 8/24), 2006.
- Hirose A., Kamata E, Akiyama H, Takahashi M, Ema M., Hayashi M. Development in silico genotoxicity predictory system on chromosomal aberration for existing chemicals. EUROTOX 2006 (9/20-24, Dubrovnik/Cavtat) 9/21, 2006.
- Hirose A., Yamazoe Y, Ema M., Kawamura Y. Toxicity

testing schema for the initial risk assessment of food contact plastics based on the concept of ttc and usage probabilistic factors. The 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2007.

Nishimura T, Tahara M, Kubota R, Shimizu M, Ema M, Tokunaga H.. Behavior of fenthion after chlorination treatment and effect of its products on cholinesterase activity. The 45th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Diego, 2006.

江馬 眞. 生殖毒性、第7回日本トキシコロジー学会生涯教育講習会 (名古屋、7/3), 2006.

江馬 眞、福西克弘、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、伊原敏夫. カニクイザルにおけるジブチルスズの発生毒性試験、第46回日本先天異常学会学術集会 (山形、6/29-30), 2006.

江馬 眞、藤井咲子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一. 加硫促進剤 1,3-di-o-tolylguanidine のラットにおける出生前発生毒性、第33回日本トキシコロジー学会学術年会 (名古屋、7/5), 2006.

江馬 眞、松山隆史、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一. 紫外線吸収剤 2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole のラット新生児における毒性、第46回日本先天異常学会学術集会 (山形、6/29-30), 2006.

#### 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

別添 4

II. 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版値	出版年	ページ

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kirkland, D., M. Aardema, L. Mueller and M. Hayashi	Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens—II. Further analysis of mammalian cell results, repetitive predictivity and tumour profiles	Mutat. Res	608	29-42	2006
Dertinger, S.D., Bishop, M.E., McNamee, J.P., Hayashi, M., Suzuki, T., Asano, N., Nakajima, M., Saito, J., Moore, M., Torous, D.K., Macgregor, J.T	Flow cytometric analysis of micronuclei in peripheral blood reticulocytes: I. Intra- and interlaboratory comparison with microscopic scoring	Toxicol Sci.	94	83-91	2006
Morita, T., M. Hayashi and K. Morikawa	Globally harmonized system on hazard classification and labeling of chemicals and other existing classification systems for germ cell mutagens	Genes and Environment	28	141-152	2006
Kirkland, D., S. Pfuhler, D. Tweats, M. Aardema, R. Corvi, F. Darroudi, A. Elhajouji, H.-R. Glatt, P. Hastwell, M. Hayashi, P. Kasper, S. Kirchner, A. Lynch, D. Marzin, D. Maurici, J.-R. Meunier, L. Müller, G. Nohynek, J. Parry, E. Parry, V. Thybaud, R. Tice, J. van Benthem, P. Vanparys and P. White	How to reduce false positive results with in vitro genotoxicity testing and avoid unnecessary follow-up animal tests: Report of an ECVAM Workshop	Mutat. Res.	628	31-55,	2007
Ema M, Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E	Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. Environ Toxicol	Reprod Toxicol	22	672-678,	2006
Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Ihara T	Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys	Reprod Toxicol	23	12-19	2007
Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Ihara T	Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity study of rubber accelerator, N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide, in rats	Drug Chem Toxicol	30		In press
Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson M, Parker A, Hirose A, Kamata E, Ema M	Pediatric Susceptibility to 18 Industrial Chemicals: A Comparative Analysis with Older Experimental Animals	Regul Toxicol Pharmacol	47		In press